

1969

THESIS

ZUR FRAGE DES RÖNTGENSPÄTSCHADENS
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS
Eine histochemische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
MICHAEL VON CRANACH
aus
BERLIN

BONN 1969

ZUR FRAGE DES RÖNTGENSPÄTSCHADENS
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS
Eine histochemische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

MICHAEL VON CRANACH

aus

BERLIN

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. J. Cervós
Korreferent: Professor Dr. G. Kersting

Tag der mündlichen Prüfung: 21./22.2.1969

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Kersting

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einführung</u>	5
B. <u>Kasuistik</u>	8
1. Krankheitsverlauf	8
2. Makroskopischer Sektionsbefund des Gehirns	10
3. Mikroskopischer Befund, färberisches und histo- chemisches Verhalten der als Röntgenspätschäden angesehenen Veränderungen	12
4. Abbildungen	16
C. <u>Zur Pathogenese des Röntgenspätschadens</u>	20
1. Das neuroektodermale Gewebe als Angriffspunkt der Röntgenstrahlen	22
2. Das Bild des Röntgenspätschadens als Folge Antigen-Antikörper-Reaktionen	22
3. Der Gefäßapparat als Angriffspunkt der Röntgenstrahlen	24
4. Die Bluthirnschranke und ihre Beeinflussung durch Röntgenstrahlen	25
5. Die Bedeutung positiver Amyloidreaktionen im Rahmen des Röntgenspätschadens	29
D. <u>Zusammenfassung</u>	34
E. <u>Literaturverzeichnis</u>	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einführung

Bald nach Entdeckung der Röntgenstrahlen trat auch die Frage nach ihrer Wirkung auf die verschiedenen Organe und Gewebsstrukturen, darunter auch das Zentralnervensystem auf. Schon früh erfolgten tierexperimentelle Untersuchungen (RODET u. BERTIN-SANS 1898, RUDIS-JICINSKY 1902, HEINECKE 1904, BEAUJARD u. LHERMITTE 1907, TURNER D.F.D. u. GEORGE, T.J. 1910, WALTER 1912, BALLI 1915, BRUNNER 1920, DEMEL 1926, RACHMANOW 1926, MOGILNITZKY u. PODLJASHUK 1929 und 1930), ohne daß jedoch charakteristische Veränderungen des Zentralnervensystems als Folge der Röntgenbestrahlung gefunden werden konnten.

Erst 1933 fand SCHOLZ (LYMAN, KUPALOV und SCHOLZ 1933) bei der histopathologischen Untersuchung von Hunden, die zur Prüfung des Einflusses von Röntgenstrahlen auf bedingte Reflexe bestrahlt worden waren, spezifische Veränderungen des Hirngewebes. Aufgrund weiterer systematischer Untersuchungen an röntgenbestrahlten erwachsenen Hunden (SCHOLZ 1934) konnte er eine grundlegende Aufstellung und Gliederung der strahlenbedingten morphologischen Veränderungen des Zentralnervensystems vornehmen.

SCHOLZ fand nach Röntgenbestrahlung des Schädels erwachsener Hunde zwei verschiedenartige morphologische Veränderungen als Reaktion auf die Bestrahlung, die er nach ihrem zeitlichen Auftreten in Bezug auf die Noxe als Frühreaktion bzw. Spätreaktion oder Spätschaden bezeichnete. Als Frühreaktion sah er vorübergehende entzündliche Veränderungen an den Meningen und am Gefäßapparat, die kurzfristig nach der Bestrahlung auftraten. Weitaus eindrucksvoller zeigten sich die Spätreaktionen, die erst nach einem viertel bis einem halben Jahr oder später nach der Bestrahlung auftraten. Einerseits zeigten sich Blutungen und Nekrosen vornehmlich in der weißen Substanz, andererseits chronisch fortschreitende Veränderungen an zahlreichen kleinen Hirngefäßen im Sinne von Fibrose, Hyalinisierung und endarteriitische Erscheinungen. SCHOLZ faßte diese vasculären Veränderungen als primäre Bestrahlungsfolge auf, von der die anderen Veränderungen möglicherweise

ihren Ausgang nehmen.

Diese von SCHOLZ tierexperimentell gefundenen und als Röntgenspätischäden beschriebenen Veränderungen sind auch am menschlichen Hirngewebe beobachtet und beschrieben worden. Noch vor SCHOLZ' Untersuchungen berichteten als erste FISCHER und HOLFELDER (1930) über den Fall eines 45jährigen Mannes, der wegen eines Plattenepithelkarzinoms an der rechten Schläfe massiv bestrahlt und anschließend operiert wurde. 9 Jahre später zeigten sich Herdsymptome; wegen des Verdachts einer cerebralen Metastasierung wurde trepaniert und eine Probeexcision des nicht als Tumor anmutenden Gewebes entnommen. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich Gefäße mit verdickten Wandungen und um die Gefäße herum, teils in Schollen, teils in großen Klumpen, eine kernlose, strukturlose Substanz, die "... nach ihrem Aussehen und ihrer Anordnung für Hyalin oder Amyloid gehalten werden mußte." Bei der Congorotfärbung erschien die Substanz rot, in der v. Gieson Färbung mahagonibraun, was die Autoren zur Bezeichnung "lokales Amyloid" veranlaßte. Sie beschrieben diese Substanz als "... eine örtliche Anhäufung von Eiweißabbaumaterialien eines röntgengeschädigten Gehirns bei gleichzeitig mangelhafter Verarbeitung und nicht ausreichendem Abtransport der Abbaustoffe durch die ebenfalls geschädigten Zellen des Gehirns und der Gefäße."

MARKIEWICZ (1935) fand bei einem 34jährigen Manne, dessen Kopfhaut in einem Zeitraum von drei Jahren mehrmals bestrahlt worden war, vier Jahre nach der letzten Bestrahlung in ausgeprägtem Maße dieselben cerebralen Veränderungen, die SCHOLZ (1934) als Röntgenspätischäden ein Jahr vorher beschrieben hatte. Neben multiplen Nekrosen fand er mikroskopisch eine massive Ablagerung einer homogenen Substanz, die teils im Interstitium lag, teils die Wandungen der kleineren und mittleren Gefäße imbibierte. Färberisch erschien diese Substanz gelb-braun bei der v. Gieson Färbung und gab eine positive Congorotreaktion, während die anderen Amyloidfärbungen negativ ausfielen. MARKIEWICZ distanzierte sich deshalb von FISCHER und HOLFELDER's Bezeichnung "lokales Amyloid"

und verglich die Ablagerung der homogenen Masse mit der von ALZHEIMER beschriebenen "kolloiden Degeneration" bei der progressiven Paralyse.

KALBFLEISCH (1946) berichtete über den histologischen Hirnbefund desselben Patienten, dessen Probeexcision von FISCHER und HOLFELDER (1930) untersucht worden war, und der mittlerweile ad exitum gekommen war. Auch er fand kleine Arterien mit hyalinverdickten Wandungen und eingeengtem Lumen sowie schollige, grobnetzige Anhäufungen einer hyalinen Masse im Interstitium, die congorot positiv war und sich im v. Gieson Bild gelblich-bräunlich zeigte. Als Ursache führt KALBFLEISCH in Anlehnung an RICKER (1915) eine örtliche Kreislaufstörung nach Reizung des Strombahnervensystems durch die Röntgenbestrahlung an, wobei die Veränderungen als Folge der Kreislaufstörungen anzusehen sind.

MARBURG, REZEK und FLEMING 1945, SCHOLZ und HSÜ 1938, WACHOWSKI und CHENAULT 1945, PENNYBAKER und RUSSEL 1948, ZEMAN 1949, BEHREND und OSTERTAG 1949, LÖWENBERG-SCHARENBERG und BASSETT 1950, EICKE 1952, KINDT 1953, BRANDENBURG und MAURER 1954, DUGGER, STRATFORD und BOUCHARD 1954, LUTHY 1957, LAMPERT, TOM und RIDER 1959, SCHÜMMELFEDER 1959, SEBEK, RUBES und VENCLIK 1959, DIHLMANN (1960), ZÜLCH 1960 beschrieben ähnliche Fälle von Röntgenspätschäden am menschlichen Gehirn mit meist denselben histopathologischen Befunden, doch ist die Meinung dieser Autoren über die Pathogenese dieser Schäden geteilt. Während manche eine direkte Schädigung des neuroektodermalen Gewebes, d.h. der Glia- und Ganglienzellen als Ursache der Gewebsveränderung ansehen, beschränken andere die Wirkung der Röntgenstrahlen allein auf den mesenchymalen Anteil des Gehirns, d.h. auf das Gefäßsystem, wodurch sekundär das umgebende Nervengewebe in Mitleidenschaft gezogen wird. Neuerdings wird auch von manchen Autoren eine primäre Wirkung sowohl auf mesenchymale wie neuroektodermale Anteile des Gehirns angenommen.

Die eigene Beobachtung eines Röntgenspätschadens des menschlichen Gehirns veranlaßt uns, das histologische und färberische

Verhalten der Gewebsveränderungen und -ablagerungen zu beschreiben. Anschließend sollen die verschiedenen in der Literatur geäußerten pathogenetischen Erwägungen unter Berücksichtigung der eigenen Befunde diskutiert werden.

B. Kasuistik

1. Krankheitsverlauf

C.H. wurde 1915 geboren. Aus der Familienanamnese und der eigenen Vorgeschichte sind keine erwähnenswerten Vorkommnisse zu berichten. 1945 Schlag mit einem Gewehrkolben auf den Hinterkopf. Er sei damals hingefallen und bewußtlos gewesen. Seit der Zeit häufig Übelkeit, Schweißausbrüche sowie häufig Zustände von Bewußtlosigkeit, manchmal begleitet von tonischen Krämpfen. 1950 Auftreten von Koordinationsstörungen, zunehmendes Schlafbedürfnis und Sehverschlechterung. Im selben Jahr operative Entfernung eines histologisch gesicherten Meningosarkoms parieto-occipital rechts. Anschließend erfolgte die erste Bestrahlungsserie (Tubus 6 x 8, Filter 0,5 Cu, 40 cm FHA 180 KV, 5 mA):

Rechtes Occipitalfeld 7 Bestrahlungen mit 150 r, 10 Bestrahlungen mit 200 r, Gesamtdosis 3050 r.

Linkes Occipitalfeld dieselbe Bestrahlungsfolge, Gesamtdosis 3050 r.

Scheitelfeld dieselbe Bestrahlungsfolge, Gesamtdosis 3050 r.

Hinterhauptfeld 5 Bestrahlungen mit 200 r, Gesamtdosis 1000 r.

Die zweite Bestrahlungsserie erfolgte drei Monate später 1951 (10 mA):

Rechtes Occipitalfeld 4 x 150 r, 12 x 200 r, Gesamtdosis 3000 r.

Linkes Occipitalfeld 4 x 150 r, 12 x 200 r, Gesamtdosis 3000 r.

Scheitelfeld 4 x 150 r, 12 x 200 r, Gesamtdosis 3000 r.

Hinterhauptfeld 4 x 150 r, 12 x 200 r, Gesamtdosis 3000 r.

Die dritte Bestrahlungsserie erfolgte 1953, 19 Monate später:

Rechtes Occipitalfeld 2 x 150 r, 9 x 200 r, Gesamtdosis 2100 r.

Linkes Occipitalfeld 2 x 150 r, 9 x 200 r, Gesamtdosis 2100 r.

Scheitelfeld 2 x 150 r, 9 x 200 r, Gesamtdosis 2100 r.

Deutliche Besserung der Beschwerden nach der dritten Bestrahlungsserie. Ende 1954 trat ein vermehrtes Druckgefühl im Hinterkopfbereich auf. Eine neue Bestrahlungsserie wird empfohlen und Anfang 1955 durchgeführt:

Bestrahlung des Hinterhauptfeldes mit einer Gesamtdosis von 4861 r.

Oktober 1955 trat erneut eine Verschlechterung auf, stärkste Kopfschmerzen, Anfälle von Bewußtlosigkeit, regelmäßiges Erbrechen. Wegen der vorangegangenen röntgenbedingten Hautbelastung ist eine herkömmliche Bestrahlung mit Röntgenstrahlen nicht mehr möglich. Eine Behandlung mit ultraharten Strahlen wird begonnen, die der Patient aber vorzeitig abbricht. Mit dem Betatron bei 15 MeV wurde eine Gesamtdosis von 500 r verabreicht.

Anfang 1956 erfolgte erneut stationäre Aufnahme wegen starker Sehverschlechterung, Kopfschmerzen, Trunkenheitsgefühl. EEG, Encephalographie und Arteriographie weisen auf einen raumfördernden Prozeß parieto-occipital rechts hin, der als Tumorrezidiv betrachtet wird. Eine operative Revision oder erneute Bestrahlung kann wegen der schlechten Hautverhältnisse nicht durchgeführt werden. Der neurologische Befund: Hyposmie rechts deutlicher als links, bei grober Prüfung Gesichtsfeldausfall links, linke Pupille größer als rechte, bei Konvergenzeinstellung bleibt der linke Bulbus starr, Einstellnystagmus beiderseits, PSR und ASR rechts lebhafter als links, keine Pyramidenzeichen, Romberg: Fallneigung nach links hinten, Gang unsicher, rechtes Bein ataktisch.

Liquorbefund: Aussehen klar, Gesamteiweiß: + 2 mg %, 4/3 Zellen, Nonne: leichte Trübung, Pandy: +++, Weichbrodt: Trübung, Eiweißrelation: 1. Zahl 3, 2. Zahl 3, Globulin 1, Albumin 2, Eiweißquotient 0,5, Hydr.-K. 3 (erhöhte Werte).

Vier Wochen später Entlassung ohne Besserung gegenüber dem Aufnahmebefund. Mitte 1960 erfolgt erneut stationäre Aufnahme. Schwäche und Greifunsicherheit an beiden Händen, Gangunsicherheit, starke Kopfschmerzen, Verlust der räumlichen Orientierung, fast amaurotisch, links stärker als rechts; stark erhöhtes Ni-

veau der Eigenreflexe, beiderseits Fußkloni, Babinski beiderseits positiv, Koordination beiderseits gestört. Im EEG zeigt sich eine allgemeine Grundrhythmusverlangsamung und ein konstanter Dysrhythmieherd mit eingestreuten Deltawellen temporo-occipital rechts. In der Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels findet sich eine knochendichte Verschattung ebenfalls temporo-occipital rechts. Eine Arteriographie weist auf ein Tumorrezidiv an der alten Stelle hin. Elektrophorese: Albumin 62,0 rel.%, α_1 - Globulin 4,6 rel.%, α_2 - Globulin 10,0 rel.%, beta - Globulin 11,0 und gamma - Globulin 12,4.

Vier Wochen nach der Aufnahme erfolgt die operative Entfernung der als Geschwulstrezidiv imponierenden Veränderungen. Bei der histologischen Untersuchung des Operationsmaterials fanden sich weder makroskopisch noch mikroskopisch Geschwulstanteile. Bei den unter der atrophischen Rinde gelegenen ausgedehnte Teile des Marklagers einnehmenden, gallertigen, z.T. verkalkten Massen handelt es sich um charakteristische Veränderungen nach Art eines Röntgenspätschadens.

20 Tage nach dem operativen Eingriff kam der Patient unter den Zeichen eines allgemeinen Herz- und Kreislaufversagens ad exitum.*

2. Makroskopischer Sektionsbefund des Gehirns**

Die weichen Häute sind über der Basis durchscheinend und zart, über der Konvexität deutlich getrübt und etwas verdickt.

Von der rechten Hemisphäre sind der gesamte Occipitallappen, die hinteren Anteile des Scheitellappens sowie das hintere Drittel des Schläfenlappens extirpiert. Man schaut von hinten in eine

* Für die Überlassung der Krankengeschichten sei der Neurochirurgischen Universitätsklinik, Bonn, sowie dem Universitätsstrahleninstitut, Bonn, gedankt.

** Für die Überlassung dieses Befundes sei dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn hiermit gedankt.

große Operationshöhle, die bis in die vorderen Anteile des rechten Seitenventrikels hineinreicht. Der Operationsgrund ist mit nekrotischem Gewebe schmierig belegt. Die Falx ist im Bereich des rechten Hinterhauptpols mit dem Gehirn fest verwachsen. Die hier anliegenden Teile des Occipitalhirns sind in sehr derbe Knoten von bräunlicher Farbe umgewandelt. Auch die hinteren Duraanteile über der rechten Hemisphäre sind ganz erheblich verdickt und von sehnenartiger, derber Beschaffenheit. An beiden Kleinhirntonsillen sowie an beiden Unci gyri hippocampi kann man eine deutliche Schnürfurchenbildung erkennen. Die basalen Gefäße verlaufen normal; sie zeigen keinerlei skleratheromatöse Wandeinlagerungen.

Nach Entfernung der Dura erkennt man, daß es sich bei den derben Gewebeknoten, die dem linken Occipitalhirn von der Mittellinie her anlagen, um einen Tumor handelt, der die angrenzenden Teile des Hinterhauptlappens verdrängt hat. Auf Schnitten durch diesen Tumor erkennt man, daß er in unmittelbarem Zusammenhang mit der Dura steht. Er ist von grau-weißer Farbe und zeigt eine Streifung. Er ist etwa walnußgroß und hat eine höckrige Oberfläche.

Bei der Zerlegung des Gehirns in Frontalscheiben erkennt man ein mittelständiges, nicht sehr erweitertes Ventrikelsystem, dessen Wände in den Anteilen der Seitenventrikel eine feine Granulierung nach Art einer Ependymitis granularis erkennen lassen.

Im Bereich der rechten Hemisphäre findet sich der bereits äußerlich beschriebene Substanzdefekt, der hier bis etwa in Höhe der vorderen Thalamusanteile und der Substantia nigra reicht. Er nimmt in diesen Bereichen breit das Marklager der rechten Hemisphäre ein. Im Marklager des linken Hinterhauptlappens erkennt man einen rötlich gefärbten, ca. haselnußgroßen Herd, der sich durch sulzige Beschaffenheit und eine wabige Struktur auszeichnet. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um Folgen der Bestrahlung (Röntgenspätschaden). Einen ähnlichen Herd, jedoch kleiner, erkennt man in mantelkantennahen Anteilen des Marklagers des linken Hinterhauptlappens. Bei weiterer Zerlegung des Hirnstammes sowie des Kleinhirns lassen sich keinerlei weitere pathomorphologische Alterationen feststellen.

3. Mikroskopischer Befund, färberisches und histochemisches Verhalten der als Röntgenspätschäden angesehenen Veränderungen

Der zuletzt im makroskopischen Befund erwähnte kleine, in den mantelkantennahen Anteilen des Marklagers des linken Hinterhauptlappens gelegene Herd zeigte die charakteristischen in der Literatur als Röntgenspätschaden beschriebenen Veränderungen. Nach vierjähriger Verweildauer in Formalin wurde das Präparat in Paraffin eingebettet, und die mikroskopische Beschaffenheit und das färberische sowie histochemische Verhalten untersucht.

Mikroskopischer Befund

Dem makroskopisch durch sulzige Beschaffenheit und dunkelbrauner Farbe gekennzeichneten Herd entsprechen mikroskopisch eine große und mehrere kleinere Flächen, in denen kein Hirngewebe mehr erkennbar ist. Die Flächen sind ausgefüllt von einer schollig homogenen Masse, die dasselbe färberische Verhalten zeigt wie die später zu beschreibenden Gefäßwandinlagerungen. Mitten in dieser schollig homogenen Ablagerung erkennt man im v. Gieson Bild obliterierte Gefäße, deren zart rötlich gefärbte Gefäßwände gerade eben noch sichtbar sind, umgeben von den honig-braun gefärbten abgelagerten Massen. Die Gefäßlumina sind ebenfalls von dieser honig-braunen Masse erfüllt.

Auffallend ist die außerordentlich geringe Reaktion der Glia auf solch eine massive Ablagerung einer fremden Substanz. Nur in den direkt an diese Ablagerungen angrenzenden Bereichen findet man progressiv veränderte Astrozyten im Sinne einer Hypertrophie der Zelle und eine stärkere Färbbarkeit und Größenzunahme des scharf abgrenzbaren Protoplasmaleibes. Selten trifft man einen Gliarsen.

Gekennzeichnet ist jedoch die Umgebung dieser massiven Substanzablagerungen durch deutliche Gefäßveränderungen. Gefäße, Arteriole und Kapillaren, treten vermehrt auf. Die Gefäßwände sind stark verdickt, bei manchen Gefäßen um das Fünf- bis Sechsfache ihrer normalen Breite. Bei starker Vergrößerung erscheinen die Bindegewebsfasern der Gefäßwand unscharf, verquollen und mächtig

verbreitert, ihre Abgrenzung voneinander ist nicht deutlich. Zwischen diesem Netz von verbreiterten, verquollenen Fasern erkennt man amorphe Schollen und Streifen, deren färberisches Verhalten dem der großflächigen Substanzeinlagerungen entspricht. So erscheint z.B. in der Goldner'schen Bindegewebsfärbung in dem Netz der grün gefärbten Bindegewebsfasern die abgelagerte Substanz in einem leuchtenden Rot. Auch im Azanbild erscheinen die betroffenen Gefäßwände imbibiert mit einer leuchtend rot gefärbten Substanz.

Färberisches und histochemisches Verhalten

Das färberische und histochemische Verhalten dieser Substanz, die einerseits die Gefäßwände imbibiert, andererseits frei in mehr oder weniger großen Anhäufungen im Gewebe liegt, soll in Tabelle 1 dargestellt werden.

Zunächst fällt auf, daß die Substanzablagerungen sich bei den üblich angewendeten histologischen Färbungen (Hämatoxilin-Eosin, v. Gieson, Nissl, Elasticafärbung, Fibrinfärbung, Masson, Goldner usw.) sehr intensiv anfärben und sich völlig von den umgebenden Strukturen abgrenzen lassen. Dies trifft vor allem für die flächenhaften, wabig-amorphen Substanzeinlagerungen zu, doch auch die im verbreiterten Netzwerk der verquollenen Mediastrukturen der Gefäße liegenden Substanzen sind deutlich sichtbar und lassen sich ohne Mühe von der Umgebung unterscheiden, wie z.B. im Goldner Bild. Die beiden topographisch unterschiedlichen Substanzeinlagerungen zeigen bei allen Färbungen dasselbe Färbeverhalten.

Als weiteres ist der positive Ausfall zweier Amyloidreaktionen hervorzuheben. Während die Jodreaktion negativ verlief, färbten sich die amorphen Massen ziegelrot bei der Bennhold'schen Congo-rotreaktion und zeigten eine positive Metachromasie nach Färbung mit Methylviolett.

Bei der histochemischen Untersuchung der Ablagerungen auf ihren Proteingehalt hin fiel die Millon'sche Reaktion schwach positiv aus. Eine leichte gelb-bräunliche Färbung der amorphen Massen

Tab.1: Färberisches und histochemisches Verhalten der Ablagerungen

Reaktionen	Färberisches Verhalten
Hämatoxylin-Eosin	violett-rot
v. Gieson	honig-braun
Nissl	kräftig blau
Perdrau	hellgrau
Elasticafärbung n.	himbeerrot
Weigert	
Fibrin-Weigert:	
ohne Kernechtrot	blaß rosa
mit "	himbeerrot
Masson	hellblau
Goldner	rot
Azan	leuchtend hellrot
Congorot	positiv (ziegelrot)
Methylviolett	positive Metachromasie
Jodreaktion	negativ
PAS	positiv (rosarot bis violett)
Alcianblau-neutralrot	negativ (ziegelrot)
Millon'sche Reaktion	schwach positiv (leicht gelb-braun)
Tetrazonium-Kopplungsreaktion	positiv (braun)
Tetrazonium-Kopplungsreaktion n.Benzoylierung	negativ (gelb-braun)
Acid Solochrome-Cyanine	positiv (leuchtend rot)
Chloramin-T-Schiff	positiv (stark rosarot)
Carmin-Best	fraglich schwach positiv (zart rot)
Sudanschwarz B	wenige, kleine eingestreute schwarze, positive Schollen
Berliner Blau Reaktion	negativ

deutet auf das Vorkommen von eiweißgebundenen Hydroxylphenylgruppen hin, wobei es sich um Tyrosin handeln muß, als einzige Aminosäure, die solch eine Gruppe enthält. Die Tetrazonium-Kopplungsreaktion fiel ebenfalls positiv aus, was laut PEARSE* für die Anwesenheit von Tyrosin, Tryptophan oder Histidin spricht. Sowohl die Acid-Solochrome-Cyanine-Reaktion nach PEARSE, als Zeichen für die Anwesenheit von basischen Proteinen, wie die Chloramin-T-Schiff-Reaktion (nach CHU und BURSTONE), als Zeichen für die Anwesenheit von eiweißgebundenen NH_2 -Gruppen, fielen positiv aus.

Bei der Untersuchung auf Kohlehydratbestandteile in den amorphen Ablagerungen kam es zu einem PAS-positiven Ergebnis. Perjodsäure spaltet oxydativ C-C-Bindungen, wenn diese als Glycolgruppen vorkommen (CHOH-CHOH) unter Bildung von Aldehyden, die mit Schiff'schem Reagenz angefärbt werden. Somit ist die PAS-positive Eigenschaft der Ablagerungen auf die Anwesenheit von Kohlehydraten zurückzuführen. Die oben erwähnte positive Metachromasie nach Methylvioletteinwirkung ist nach PEARSE ebenfalls durch die Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden bedingt. Die Färbung mit Alcianblau als selektive Mucinfärbung fiel negativ aus.

Diese Ergebnisse weisen zusammenfassend darauf hin, daß es sich bei den amorphen, chromophilen Ablagerungen in Gefäßwand und freiem Hirngewebe um eine eiweiß- und kohlehydrathaltige Substanz handelt, wobei sich diese Schlußfolgerung auf PEARSE' Meinung stützt, der (1960, S.238) bei einer positiven PAS-Reaktion bei positiver Millon'scher Reaktion oder Tetrazonium-Kopplungsreaktion die Anwesenheit von Muco- oder Glycoproteinen, bzw. allgemeiner ausgedrückt Kohlehydrat-Proteinkomplexe, voraussetzt. Eine Diskussion dieser Befunde findet im dritten Teil der Arbeit statt.

* Die histochemischen Reaktionen wurden zum größten Teil nach PEARSE "Histochemistry" London 1960 und O. ROMEIS "Mikroskopische Technik" München 1948, durchgeführt.

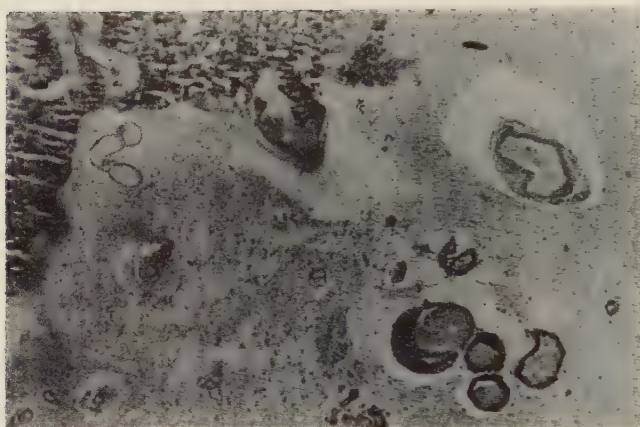


Abb.1: Hämytoxylin-Eosin. Vergr. ca. 50x. Teils halbmondförmig verdickte Gefäßwände und frei im Gewebe liegende Ablagerungen.

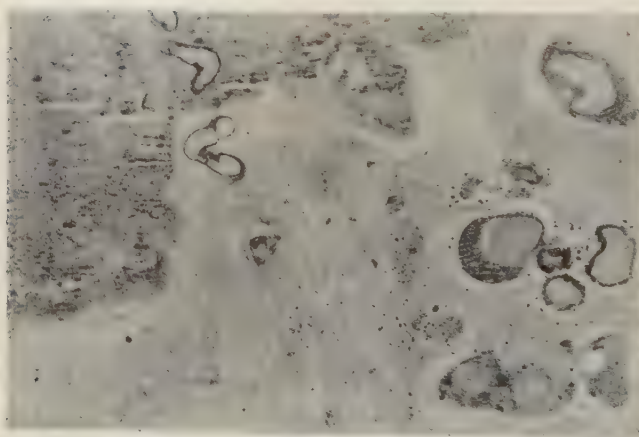


Abb.2: Elastica-v.Gieson. Vergr. ca. 50x. Derselbe Ausschnitt wie Abb.1.

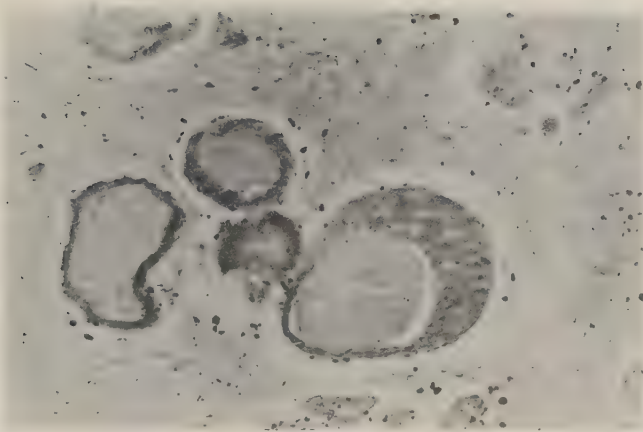


Abb.3: Elastica-v.Gieson. Vergr. ca. 200x.
Ausschnitt aus Abb.2.

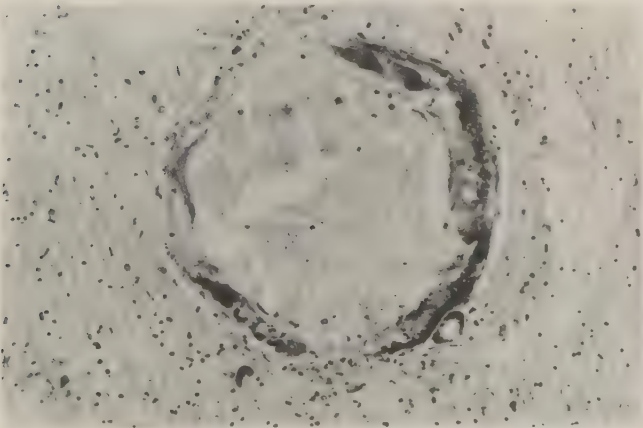


Abb.4: Goldner. Vergr. ca. 200x. Rot angefärbt
die in der Gefäßwand abgelagerten Sub-
stanzen.

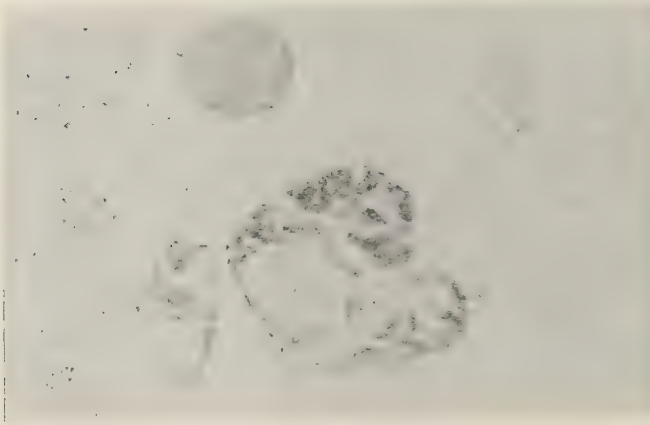


Abb.5: Congorot. Vergr. ca. 80x. Rotfärbung der in und um die Gefäßwand herum liegenden Substanz.

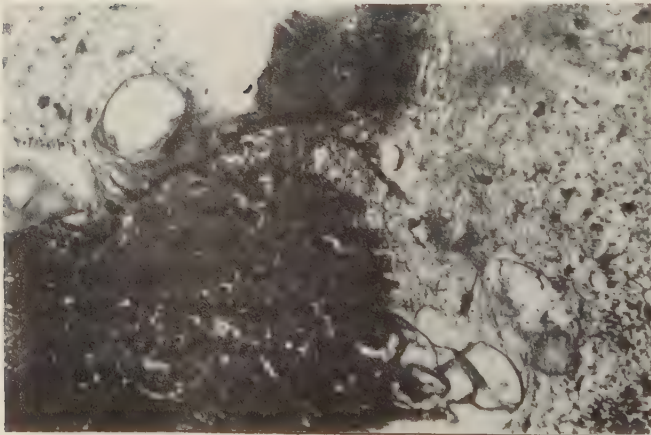


Abb.6: Methylviolett. Vergr. ca. 80x. Positive Metachromasie der Ablagerungen.

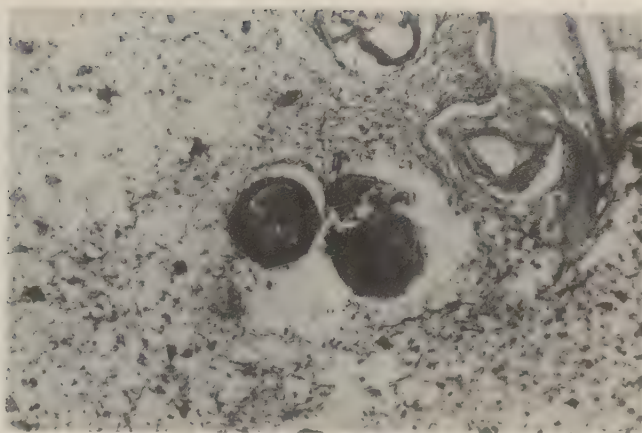


Abb.7: Methylviolett. Vergr. ca. 320x.

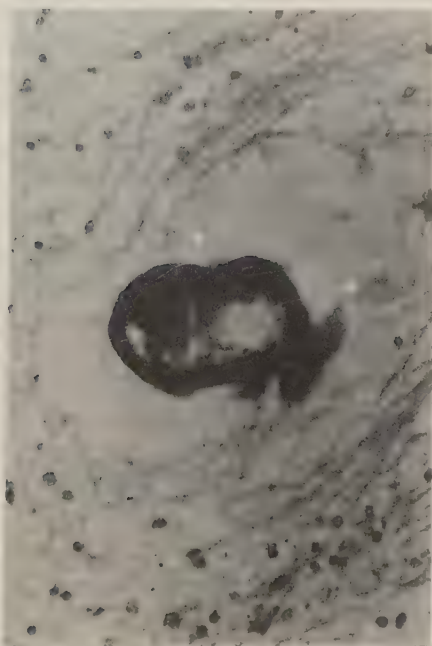


Abb.8: PAS. Vergr.
ca. 320x.

C. Zur Pathogenese des Röntgenspätschadens

Diese Beobachtung scheint geeignet, die verschiedenen Gesichtspunkte zur Entstehung der Röntgenspätschäden unter Berücksichtigung der eigenen Befunde zu diskutieren.

Inzwischen ist das mikroskopische Bild des Röntgenspätschadens am Menschen mehrmals beschrieben und tierexperimentell reproduziert worden. Hierbei fanden sich meist so charakteristische Erscheinungen, daß ZEMAN (1955) in seinem Handbuchartikel von "... einem als spezifisch zu bezeichnenden Bild" spricht, und BEHREND und OSTERTAG (1949) aus einem Hirnpunktat bereits die Diagnose stellen konnten. Auch die uns vorliegenden mikroskopischen Befunde decken sich mit den von anderen Autoren beschriebenen.

Über den ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der Einwirkung der Röntgenstrahlen herrscht in der Literatur kein Zweifel. Dagegen bestehen Unklarheiten über die Pathogenese dieser Veränderungen, wobei sich die Meinungsverschiedenheiten auf den Angriffspunkt der Röntgenstrahlen im Hirngewebe beziehen.

Faßt man die Literatur zusammen, so lassen sich die verschiedenen zur Diskussion gestellten pathogenetischen Ansichten in drei Gruppen klassifizieren:

1) Die charakteristischen Veränderungen entstehen durch direkte Schädigung des neuroektodermalen Gewebes durch die Röntgenstrahlen (FISCHER u. HOLFELDER 1930, O'CONNEL u. BRUNDSCHWIG 1937, DAVIDOFF, DYKE, ELSBERG u. TARLOW 1938, ELLINGER 1940, WACHOWSKI u. CHENAULT 1948, LÖWENBERG-SCHARENBERG u. BASSET 1950, BERING, BAILEY, FOWLER, DILLHARD u. INGRAHAM 1955).

2) Die Veränderungen sind Resultat einer Antigen-Antikörper-Reaktion (MARKIEWICZ 1935, KINDT 1953, ZÜLCH 1960).

3) Es kommt primär durch Einwirkung der Röntgenstrahlen zu einer Schädigung des mesenchymalen Anteils des Gehirns, d.h. des Gefäßapparates und dadurch bedingt, sekundär, zu einer Beteiligung

des benachbarten Gewebes, bzw. sowohl Gefäßapparat wie Parenchym sind primärer Angriffspunkt (RACHMANOW 1926, MOGILNITZKY u. PODLJASCHUK 1929, SCHOLZ 1934, 1935, MARKIEWICZ 1935, SCHOLZ u. HSÜ 1938, MARBURG, REZEK u. FLEMING 1945, KALBFLEISCH 1946, PENNYBAKER u. RUSSEL 1948, RUSSEL, WILSON u. TANSLEY 1949, ZEMAN 1949, 1955, ZEMAN u. CURTIS 1960, KINDT 1953, BRANDENBURG u. MAURER 1954, DUGGER, STRATFORD u. BONCHARD 1953, SCHOLZ, DUCHO u. BREIT 1959, CLEMENTE u. HOLST 1954, SCHÜMMELFEDER 1962).

Bevor zu diesen Punkten im einzelnen Stellung genommen wird, soll kurz auf die Strahlenempfindlichkeit des Hirngewebes eingegangen werden.

Nach dem Gesetz von BERGONIE und TRIBONDEAU (1906) ist eine Zelle um so strahlenempfindlicher, je öfter sie sich teilt, je näher sie ihrem Embryonalzustand steht und je undifferenzierter sie ist. Demnach wären im Hirngewebe die mesenchymalen Zellen des Gefäßapparates mit ihrer hohen Mauserungsrate die strahlenempfindlichsten, während die Zellen des neuroektodermalen Gewebes zu den strahlenunempfindlichsten überhaupt gehören würden. Doch konnten zahlreiche Autoren zeigen, daß Röntgenstrahlen primäre Veränderungen der Morphologie, der mitotischen Tätigkeit und des Stoffwechsels an Ganglien und Gliazellen hervorrufen können. Veränderungen der Elektrolytkonzentration (BERGEDER 1962), Änderungen der Fermentaktivität (ZEMAN und CURTIS 1960), Störungen im Kohlehydrat- (MAASS, KÜNKEL u. SCHUBERT 1958) und im Nukleinsäurestoffwechsel (HAGEN 1956, 1956, 1957) sowie morphologische Veränderungen (HAGER, BREIT u. HIRSCHBERGER 1960) sind beschrieben worden. Auch selektive Schädigungen bestimmter Hirnregionen sind bei Bestrahlung des ganzen Kopfes gefunden worden. Doch sind alle diese Befunde an verschiedenen Tierarten und meist kurzfristig nach Anwendung hochdosierter Röntgenstrahlen erhoben worden, so daß keiner dieser einzelnen Befunde zur Klärung des hier beschriebenen Röntgenspätschadens herangezogen werden kann. Die experimentell erhobenen Befunde, die für die Interpretation der Pathogenese des Röntgenspätschadens von Bedeutung sind, sollen bei der Besprechung der einzelnen Punkte berücksichtigt werden.

Obwohl wir uns den Autoren anschließen, die als Angriffspunkt der ionisierenden Strahlen Gefäßapparat und neuroektodermales Gewebe ansehen, soll kurz auf die beiden anderen oben erwähnten Erklärungsversuche eingegangen werden.

1. Das neuroektodermale Gewebe als Angriffspunkt der Röntgenstrahlen

Unter den o.e. Autoren, die das neuroektodermale Gewebe als Angriffspunkt der Röntgenstrahlen ansehen, sei der Bericht von LÖWENBERG-SCHARENBERG und BASSET (1950) hervorgehoben. Sie deuten die frei im Hirngewebe liegenden amorphen Massen als Zerfallsprodukt der Astroglia. Obwohl bei allen konventionellen Färbungen die abgelagerten Massen eine amorphe Struktur zeigten, sahen sie bei der Silberkarbonatfärbung nach Del Rio Hortega eine "... Proliferation und Hypertrophie der Glia, die verschiedene histologische Übergangsbilder zeigend, schließlich mit der Bildung einer amorphen Substanz endet. Die Blutgefäße, obwohl teilweise mitbeteiligt, spielten nur eine geringe Rolle bei der Entstehung der amorphen Substanz." Dieser Schlußfolgerung widerspricht jedoch ein typischer Befund, der sich mit der Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Glia allein nicht in Einklang bringen läßt: die in dem verbreiterten Maschenwerk der Gefäßwände vorkommenden Substanzen, die dieselben färberischen Eigenschaften besitzen, wie die frei im Gewebe liegenden amorphen Ablagerungen.

2. Das Bild des Röntgenspätschadens als Folge Antigen-Antikörper-Reaktionen

KINDT (1953) und ZÜLCH (1960) sehen die Ablagerungen der hier beschriebenen amorphen Substanz im Hirngewebe, die nach einer gewissen Latenzzeit nach Einwirkung von Röntgenstrahlen auftritt, als Resultat einer Antigen-Antikörper-Reaktion.

Für KINDT findet eine metallergische Reaktion im Gefäßapparat

statt. Um die oft jahrelange Latenzzeit zwischen Eintritt der Noxe und Auftritt der Veränderungen zu erklären, gibt er folgende kausalgenetische Deutung: "Die beginnende Spätschädigung ... erscheint als generalisierte Schrankenstörung bei morphologisch zum größten Teil unveränderten Gefäßen. Da formalgenetisch diesem Vorgang eine Verquellung des Bindegewebes folgt, liegt der Gedanke nahe, ihn mit einer serösen Entzündung (EPPINGER) zu vergleichen. Wir möchten auch in dem plötzlichen Beginn der Röntgenspätschädigung das Auftreten einer hyperergischen Entzündung sehen, die nicht als spezifische Folge der Bestrahlung, sondern als nichtspezifische pathergische Reaktion des Gefäßsystems zu betrachten ist. Die Umstimmung muß hier durch die Röntgenstrahlen hervorgerufen worden sein." Die durch diesen Mechanismus aus den Gefäßen durchtretenden Substanzen kommen mit dem "inneren Milieu des Gehirns" in Berührung, "... und dort findet eine Reaktion statt, deren sichtbare Folge ein mehr oder minder intensiv färbbares Präzipitat darstellt."

Auch für ZÜLCH ist die charakteristische plasmatische Infiltration Resultat einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die jedoch an anderer Stelle stattfindet. Hauptausgangspunkt für seine Hypothese ist die Tatsache, daß typische Röntgenspätschäden vorzugsweise in der weißen Substanz beobachtet wurden. Da diese Selektivität nicht aufgrund eines der weißen Substanz eigenen Gefäßmusters hervorgerufen werden kann, sieht er als kausalen Hauptfaktor bei der Entstehung der amorphen Substanzeinlagerungen eine Schädigung der Markscheide. "Ich möchte seinen Beginn so deuten, daß durch die aus den Gefäßen stammende seröse Durchtränkung eine Schädigung der Markscheide eintritt, die das Myelin oder seine Abbauprodukte zu einem Antigen werden läßt, das aus dem Blut eine Antikörperreaktion provoziert. Das Ergebnis dieser Antigen-Antikörper-Reaktion ist die Bildung der paramyloiden Niederschläge."

3. Der Gefäßapparat als Angriffspunkt der Röntgenstrahlen

Außer der amorphen Substanzeinlagerung stehen die Gefäßveränderungen im Mittelpunkt des morphologischen Bildes des Röntgenspätschadens. SCHOLZ (1934) stellte ihre Rolle bei der Beurteilung des Entstehungsmechanismus des Röntgenspätschadens in den Vordergrund, wobei er sich hauptsächlich auf zwei Befunde stützte: erstens konnte er zeigen, wie schon vor ihm MOGILNITZKY und PODLJASCHUK (1929), daß es bereits vor dem Auftritt von Gewebsnekrosen zu einer "Zunahme des kollagenen Bindegewebes der Adventitia unter gleichzeitiger Verarmung an Kernen, einer Verquellung der Bindegewebsfasern mit Einlagerung hyaliner Substanzen" gekommen war und zweitens, daß auch bei höchsten Dosen keine primäre Schädigung der spezifisch nervösen Strukturen gefunden werden konnten. Aufgrund dieser Befunde kamen SCHOLZ und später andere (o.e. Autoren) zu folgender Ansicht: Die Einwirkung der Röntgenstrahlen ruft primär eine Schädigung der mesenchymalen Zellen hervor, dadurch kommt es zu einer Permeabilitätsstörung im Gefäßbereich, plasmatische Blutbestandteile durchtränken die Gefäßwände und treten ins Gewebe über und zeigen das typische Bild der plasmatischen Infiltrationsnekrose (SCHOLZ), wobei ZEMAN (1949) die Latenzzeit zwischen Noxe und Auftritt der ersten beobachtbaren Veränderungen durch eine potentielle Schädigung der Mesenchymzelle, die erst manifest wird, wenn die Zelle sich teilt, erklärt.

Diese Erklärung wird heute von den meisten Autoren bevorzugt, wobei in neuerer Zeit von manchen Autoren zusätzlich eine primäre Wirkung der Röntgenstrahlen auf das ektodermale Gewebe vertreten wird.

In einer späteren Arbeit erklärt ZEMAN 1964 die Entstehung des Röntgenspätschadens als Folge einer Störung der mitotischen Fähigkeit der Zelle, bei der selektiv die mitotisch tätigen Zellen im Hirngewebe, also mesenchymale Zellen, und im geringeren Umfang die Oligodendroglia, durch Mutationen eine metabolische Insuffizienz und eine sekundäre Beeinträchtigung der von ihnen abhängigen parenchymatösen Strukturen hervorrufen.

Um diese theoretischen Deutungen des Entstehungsmechanismus des Röntgenspätschadens zu untermauern, lassen sich eine Vielzahl von experimentell erhobenen Befunden anführen, die sich auf die durch Röntgenstrahlen hervorgerufene Permeabilitätsstörung im Bereich der cerebralen Gefäße beziehen, und die im folgenden zusammengefaßt dargestellt werden. Im Anschluß daran wird, ausgehend von unseren Befunden, ein in der Literatur nur angedeuteter Vergleich des Erscheinungsbildes und des hypothetischen Entstehungsmechanismus des Röntgenspätschadens mit der Paraproteino- se bzw. Paramyloidose des Gehirns durchgeführt.

4. Die Bluthirnschranke und ihre Beeinflussung durch Röntgenstrahlen

Um die durch Röntgenstrahlen hervorgerufenen Permeabilitätsstörungen im Bereich des ZNS zu erörtern, müssen in diesem Zusammenhang die speziellen Permeabilitätsverhältnisse im Bereich der Bluthirnschranke berücksichtigt werden.

Nach intravitaler Verabreichung von Farbstoffen, Silbernitrat, fluoreszierender Stoffe und radioaktiv markierter Stoffe konnte gezeigt werden, daß Hauptanteile des ZNS, im Gegensatz zu dem restlichen Organismus, ungefärbt blieben; hierdurch wurde die Sonderstellung des ZNS im Stoffaustausch deutlich. In weiteren chemisch-physikalischen sowie elektronenmikroskopischen Untersuchungen fanden sich weitere Hinweise für die Sonderrolle des ZNS. Nach HAGER (1961): "... unterscheidet sich das ZNS hinsichtlich der Strukturanordnung in der unmittelbaren Umgebung der Capillaren grundsätzlich von den übrigen Körperorganen. Basalmembranen bilden die einzigen trennenden Grenzstrukturen ... ein ausgedehnter extracellulärer Raum ist im ZNS nicht vorhanden. Zwischen den Zellmembranen benachbarter Strukturen sind lediglich Intercellularfugen von 150-200 Å Breite angeordnet. Astrozyten inserieren mit protoplasmatischen Endfüßchen direkt an den Capillarwänden. Ihnen dürfte eine Rolle beim Flüssigkeits- und Stofftransport im Gewebe zukommen. Dagegen liegen die Capillaren

aller anderen Körperorgane frei in einer interstitiellen Bindegewebemembran von mehr oder minder großer Ausdehnung. Das Fehlen von ausgedehnten, die Capillaren umgebenden, interstitiellen bzw. perivaskulären Räumen ist als grundsätzlicher morphologischer Unterschied gegenüber den Verhältnissen in anderen Organen ... zu betrachten."

Die ganze Capillaroberfläche ist mit Gliazellen bedeckt (perivaskuläre Gliascheide, CERVÓS-NAVARRO 1964).

Die basalen Membranen der ZNS-Capillaren unterscheiden sich von denen übriger Organe dadurch, daß im ZNS zwei dicht hintereinander gelegene basale Membranen vorhanden sind, nämlich die endotheleigene und die neuropileigene basale Membran.

Auch die Endothelschicht der Capillaren des ZNS unterscheidet sich von den Capillarendothelien des übrigen Organismus durch eine um ein Vielfaches kleinere Zahl an "cytopematischen Bläschen" (CERVÓS-NAVARRO 1964). "Der Stoffaustausch zwischen Blutserum und Hirngewebe findet in der Capillarstrecke der Hirngefäße statt. Nach PAPPENHEIMER können Sauerstoff, Kohlendioxyd und fettlösliche Stoffe durch die Endothelschicht passiv diffundieren. Für Wasser, Kohlehydrate und Proteine kommen außerdem Filtrationsvorgänge in Betracht (PAPPENHEIMER 1953), die lediglich vom hydrostatischen Druck abhängen. PALADE (1956) sowie MOORE und RUSKA (1957) haben darüber hinaus den Transport durch die Endothelwand mittels cytoplasmatischer Bläschen beschrieben, die sich aus der Plasmamembran des Endothels bilden können. STAUBESAND (1963) konnte einen solchen Transport experimentell beweisen ... dies wurde von MOORE und RUSKA als "Cytopempsis" bezeichnet", (zitiert nach CERVÓS-NAVARRO 1964).

So kommt CERVÓS-NAVARRO (1964) schließlich zu der Ansicht, daß eine starre anatomische Lokalisation der Bluthirnschranke den Tatsachen nicht Rechnung trägt. Er unterscheidet eine aktive Schranke, die Endothelschicht, charakterisiert durch Vorgänge wie Osmose, Filtration, Cytopempsis und aktiven Membrantransport von einer ihr nachgeschalteten passiven Schranke.

Betrachtet man die Hirnschrankenfunktion hinsichtlich ihrer Beeinflußbarkeit durch Röntgenstrahlen, so sind zwei Tatsachen hervorzuheben:

- 1) Färbung des Hirngewebes mit Trypanblau nach Einwirkung von Röntgenstrahlen (RACHMANOW 1926, MOGILNITZKY und PODLJASCHUK 1930, CLEMENTE und HOLST 1954).
- 2) Vermehrung der Cytopempsis nach Einwirkung der Röntgenstrahlen (CERVÓS-NAVARRO 1964).

zu 1): Nach Einspritzung von Trypanblau und Eisenfarbstoff zu Lebzeiten konnten MOGILNITZKY und PODLJASCHUK (1930) an mehrmals mit mittleren Dosen bestrahlten Kaninchen zeigen, daß Farbstoff sowohl in Endothelien und adventitiellen Zellen der Hirngefäße als auch manchmal in den perivaskulären, gliösen Elementen festgestellt werden konnte. Kontrolltiere, die nicht bestrahlt wurden, zeigten, wie erwartet, keinen Farbstoffübertritt. Als Erklärung dieses Farbstoffaustrittes führten die Autoren eine durch die Röntgenstrahlen bedingte Erhöhung der Gefäßpermeabilität an.

CLEMENTE und HOLST (1955) bestrahlten mit unterschiedlichen Dosen die Köpfe von 37 Affen, die vor und nach der Bestrahlung intraperitoneal Trypanblau injiziert bekamen. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen nach der Einwirkung der ionisierenden Strahlen getötet, und die Autoren konnten zeigen, daß in den Hirngefäßen eine Änderung der Permeabilitätsverhältnisse in folgender Reihenfolge stattfindet: 1. Ödem der Gefäßwände, 2. perivaskuläre Leukozyteninfiltration und 3. ein Übertritt des eiweißgebundenen Vitalfarbstoffes in das perivaskuläre Gewebe, was sie auf eine erhöhte Eiweißdurchlässigkeit der geschädigten Capillarwand zurückführen. Sie vergleichen diesen Vorgang mit den bei jeder Entzündung stattfindenden Gefäßveränderungen, wo es ebenfalls primär zu einer eiweißfreien Transsudatbildung kommt, anschließend zu Leukozytenauswanderung und schließlich zu einer eiweißreichen Serumausschwitzung. In den mit Trypanblau gefärbten Bereichen fanden sie in jedem Fall degenerativ veränderte Astrozyten, doch sahen sie diese degenerativen Prozesse ebenfalls in nicht angefärbten Gegenden, wenn auch nicht in demselben Aus-

maß. Es scheint, daß das Auftreten neuronaler Schädigung nicht das Vorhandensein einer derart hochgradigen Permeabilitätsstörung voraussetzt, daß es zum Austritt von Trypanblau kommen muß.

zu 2): Nach lokaler Kopfbestrahlung von 6 Kaninchen mit unterschiedlichen Dosen von Telekobalt 60 untersuchte CERVÓS-NAVARRO (1964) elektronenmikroskopisch Gehirngefäße der nach 6 Monaten bzw. einem Jahr nach der Strahleneinwirkung getöteten Tiere. Er konnte drei Arten von Veränderungen finden:

1. Eine Zunahme der Zahl und der Größe der cytopemptischen Bläschen.
2. Das Auftreten von multivesikulären Körpern innerhalb der Endothelzellen, wo sie im normalen Präparat bisher noch nicht beschrieben wurden und
3. eine signifikante Verbreiterung der basalen Membranen, insbesondere des Zwischenraumes, der die endotheleigene von der astrozyteneigenen basalen Membran trennt.

Er interpretiert diese Befunde als Zeichen für eine Erhöhung der Capillardurchlässigkeit und sagt, daß "... die Zunahme der multivesikulären Körper in den Endothelzellen der bestrahlten Gefäße ... ebenso wie die Zunahme der cytopemptischen Bläschen, hypothetisch als eine Steigerung des Stofftransports mit einem besonderen Hinweis auf den Proteintransport zu betrachten ist.

... die Verdickung des Zwischenraumes zwischen Endothel- und Gliaplasamamembran ist vor allem auf eine Anlagerung von Stoffen in diesem perivaskulären Raum zurückzuführen."

Versucht man die teilweise widersprüchlichen in der Literatur geäußerten Ansichten zur Pathogenese des Röntgenspätschadens zusammenzufassen, so stehen Schädigungen am Gefäßapparat des ZNS im Vordergrund. Morphologie der Gefäßveränderungen, Durchlässigkeit der Vitalfarbstoffe und elektronenmikroskopische Befunde sprechen für eine Permeabilitätserhöhung im Bereich der Bluthirnschranke, wodurch es zum Ausbruch plasmatischer Substanzen aus dem Blut in das umgebende Hirngewebe kommt. Inwiefern immunologische Vorgänge dabei eine Rolle spielen, läßt sich aus Mangel an experimentellen Ergebnissen nicht sagen.

Direkte Schädigung des neuroektodermalen Gewebes ist beschrieben

worden, mit und ohne Gefäßveränderungen, doch wurden diese Versuche zum großen Teil mit hoch dosierten Röntgenstrahlen und an verschiedenen Tierarten durchgeführt, so daß eine Übertragung auf humane Verhältnisse schwerfällt. Am Menschen wurden bisher in mehr oder weniger ausgeprägtem Ausmaß das typische Bild mit Gefäßwandveränderungen und plasmatischer Infiltration beschrieben. Hierzu hebt SCHÜMMELFEDER (1962) die Tatsache hervor, daß Strahlenspät Schäden mit Ablagerungen von Eiweißstoffen in den Gefäßwänden und in der Hirnsubstanz vorzugsweise beim Menschen sowie bei Affen, Hunden und Kaninchen beobachtet wurden. Bei Mäusen dagegen fehle das Auftreten einer derartigen Ablagerung, auch komme es bei diesen Tieren offenbar nicht zum Auftritt von Spätnekrosen. "Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, daß bei den typischen Strahlenspät Schäden autoallergische Vorgänge eine Rolle spielen, denn gerade an Affen, Hunden und Kaninchen kann leicht experimentell eine 'allergische' Encephalomyelitis, die der Entmarkungsencephalomyelitis beim Menschen weitgehend entspricht, durch Injektion einer Hirngewebssuspension hervorgerufen werden." (SCHÜMMELFEDER 1962)

5. Die Bedeutung positiver Amyloidreaktionen im Rahmen des Röntgenspät Schadens

Positive Amyloidreaktionen sind mehrmals festgestellt worden, doch wurde ihre Bedeutung im Rahmen des Röntgenspät Schadens bisher selten erörtert.

FISCHER und HOLFELDER (1930) konnten bei ihrem Fall zeigen, daß die amorphen Substanzeinlagerungen congorot positiv waren und sprachen von "lokalem Amyloid". Später haben auch andere Autoren diesen Befund bestätigt (MARKIEWICZ 1935, KALBFLEISCH 1946, LÖWENBERG-SCHARENBERG und BASSET 1950 u.a.), einige distanzieren sich jedoch gleichzeitig davon, die Ablagerungen trotz positiver Congorotreaktion als Amyloid zu betrachten.

ZEMAN (1955) wies in seinem Handbuchartikel mit einer Fußnote auf die Ähnlichkeit zwischen dem morphologischen Bild des Rönt-

genspättschadens mit der Paramyloidose des ZNS hin.

MARKIEWICZ (1935) verglich das Bild des Röntgenspättschadens mit Alzheimers "kolloiden Entartung der Hirngefäße" bei progressiver Paralyse, deren Zuordnung zu den Paraproteinosen von PETERS (1953) diskutiert wird.

PETERS (1949, 1953 u. 1958) erwähnt ebenfalls bei der Beschreibung eines Falles von cerebraler Paramyloidose die Ähnlichkeit des morphologischen Bildes mit dem des Röntgenspättschadens, deren Zuordnung zu den Paraproteinosen er erwägt.

Bei der histochemischen Untersuchung unseres Materials sind in diesem Zusammenhang zwei wichtige Ergebnisse hervorzuheben:

1. Es handelte sich bei den amorphen Substanzeinlagerungen in den Gefäßwänden und im freien Hirngewebe um ein Kohlehydrat-Proteinkomplex. 2. Die Veränderungen zeigten z.T. positive Amyloidreaktionen. Bei negativer Jodreaktion fielen Congorotprobe und Färbung mit Methylviolett positiv aus. Nach PEARSE (1960) ist Amyloid ein Kohlehydrat-Proteinkomplex, wobei diese Substanzen in Form von Mucoproteinen gekoppelt vorkommen. Daraus ließe sich folgern, daß die hier beschriebene Substanz Amyloid- bzw. Paramyloideigenschaften besitzt.

Bei der Amyloidose bzw. Paramyloidose kommt es zur Ablagerung von abnormen Eiweißsubstanzen in das freie Gewebe bei qualitativer Veränderung der molekularen Strukturen der Plasmaproteine. Da der Organismus offenbar nicht über geeignete Fermentsysteme verfügt, um diese aus dem Blut stammenden Eiweißmassen abzubauen, bleiben sie oft über Jahre und Jahrzehnte hinaus am Ort ihrer Ablagerungen.

APITZ (1940) bezeichnet derart qualitativ abartige Eiweißkörper als "Paraproteine". Nach WUHRMANN und WUNDERLY (1952) gehen starke quantitative Verschiebungen der Plasmaproteine gesetzmäßig auch mit qualitativen, strukturellen Veränderungen am Molekül der letzteren einher, so daß sein Begriff der Dysproteinämie, bzw. Dysproteinose mit APITZ' Paraproteinose gleichzusetzen ist.

Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Amyloidose immer mit einer Hyperglobulinämie verbunden ist. Beim Menschen findet sich eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der alpha- und beta-Globuline. Es kommt, wie oben ausgeführt, bei der Amyloidose zu einer Paraproteinämie und zur Speicherung des Paraproteins im Gewebe. Doch diese These setzt voraus, daß sich im Blut ein noch flüssiges, atypisches "Präamyloid" befindet; solch atypische, pathologische Eiweißkörper ließen sich bis jetzt bei der Amyloidose nicht finden. LETTERER und SCHNEIDER (1953) sind demnach der Meinung, daß die Dysproteinämie ein "Indikator einer Eiweißstoffwechselstörung" ist, die in der oben erwähnten Reaktionskonstellation sehr häufig auftritt, aber nur selten zur Amyloidose führt. Offenbar müssen zusätzlich andere Faktoren lokaler oder allgemeiner Art zusammentreffen, damit Amyloid im Gewebe abgelagert wird. So z.B. lokale Änderung der Blutströmung, Störungen im Reticulo-Endotheliales-System, oder, wie PETERS (1953) hervorhebt, eine Störung der Blut-Gewebsschranke.

Amyloid zeigt große Ähnlichkeit mit Paramyloid, wobei als Unterscheidungskriterien gelten: 1. die unterschiedliche topographische Verteilung, 2. die unregelmäßigere Anfärbbbarkeit des Paramyloids bei den typischen Amyloidreaktionen und 3. das Fehlen einer Grundkrankheit bei der Paramyloidose.

Betrachtet man das typische Bild des Röntgenspätschadens unter dem Gesichtspunkt der Paramyloidose bzw. der Paraproteinose des ZNS, so lassen sich vier gemeinsame Merkmale aufführen:

1. Ähnliches morphologisches Erscheinungsbild.
2. Eine Störung im Bereich der Blut-Gewebsschranke.
3. Bei manchen Beobachtungen teilweise positive Amyloidreaktionen.
4. Bei unseren sowie bei manchen der veröffentlichten Fälle eine Dysproteinämie.

zu 1): Auf das ähnliche morphologische Erscheinungsbild haben PETERS (1949, 1953 u. 1958) sowie ZEMAN (1955) ausdrücklich hingewiesen. Die Ähnlichkeit ist besonders auffällig mit dem von

PETERS (1949) beschriebenen Fall einer ausgedehnten Paramyloidose des ZNS.

zu 2): Wie oben ausführlich erwähnt, konnte experimentell gezeigt werden, daß es nach Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das Gehirn zu einer Permeabilitätsstörung im Bereich der Bluthirnschranke kommt. Die Hirngefäße werden durchlässig für Trypanblau, und elektronenmikroskopisch zeigte sich die Permeabilitätserhöhung durch Vermehrung der Anzahl cytopemptischer Bläschen und dem Auftreten multivesiculärer Körper. Deren Bedeutung für die erhöhte Durchlässigkeit für Eiweißmoleküle betont CERVÓS-NAVARRO (1964): "... die Zunahme der multivesiculären Körper in den Endothelzellen der bestrahlten Hirngefäße wäre ebenso wie die Zunahme der cytopemptischen Bläschen hypothetisch als eine Steigerung des Stofftransports mit einem besonderen Hinweis auf den Proteintransport zu betrachten."

zu 3): FISCHER und HOLFELDER (1930), MARKIEWICZ (1935), KALB-FLEISCH (1946), LÖWENBERG-SCHARENBERG und BASSET (1950) und auch wir fanden teilweise positive Amyloidreaktionen der abgelagerten Substanzen. (Es sei hier nebenbei bemerkt, daß FISCHER und HOLFELDER sowie LÖWENBERG-SCHARENBERG und BASSET das Amyloid als Zerfallsprodukt der röntgengeschädigten neuroektodermalen Strukturen ansahen.) Andere Autoren beschrieben, besonders im Tierversuch, negative Amyloidreaktionen, während andere wiederum nicht über durchgeführte Amyloidreaktionen berichten, obwohl sie teilweise z.B. von "paramyloiden Niederschlägen" (ZÜLCH 1960) sprechen.

zu 4): In dem von uns beschriebenen Fall waren Eiweißzusammensetzung des Serums und Liquors pathologisch. Die Serumelektrophorese zeigte eine deutliche Erhöhung der α_2 -Globuline, und im Liquor war das Gesamteiweiß erhöht und das Globulin-Albuminverhältnis zugunsten der Globuline verschoben. Auch Fall A von KINDT (1953) und der von MARKIEWICZ (1935) beschriebene Fall zeigten eine deutliche Eiweißvermehrung im Liquor. Bei den anderen Autoren sind Untersuchungen zur Bestimmung des Serum- oder Liquoreiweißes nicht beschrieben.

Fassen wir diese Punkte zusammen, so ließe sich der von uns beschriebene Fall nach der Forderung von PETERS (1949, 1953, 1958) unter dem Oberbegriff der Paraproteinoase einordnen; doch läßt sich eine generelle Zuordnung des Röntgenspätschadens zu den Paraproteinosen, unserer Meinung nach, nicht rechtfertigen. Manche Autoren berichten nämlich über negative Amyloidproben, und Dysproteinämien sind im Tierversuch, bei dem es zu demselben morphologischen Bild kommt, nicht beschrieben. Es findet sich auch kein Hinweis dafür, daß es nach lokaler Bestrahlung zu einer Störung des Serumeiweißspektrums kommt.

Hypothetisch könnte man folgern, daß durch die strahlenbedingte Permeabilitätsstörung der Bluthirnschranke Serumeiweiß in das Hirngewebe übertritt. Ist die Zusammensetzung der Serumproteine im Sinne einer Dysproteinämie durch einen krankhaften Grundprozeß, in unserem Fall durch einen Hirntumor, gestört, so kommt es zum Austritt von quantitativ, bzw. nach WUHRMANN und WUNDERLY (1952) auch qualitativ veränderten Plasmaproteinen ins Hirngewebe, und Amyloidreaktionen fallen positiv aus. Besteht aber keine durch eine Grundkrankheit bedingte Dysproteinämie, wie das bei den Tierversuchen der Fall ist, so kommt es lediglich zum Austritt normal zusammengesetzter Plasmaproteine, die keine positive Amyloidprobe zeigen.

Bei den amyloiden Ablagerungen ist die bis zu jahrzehntelange Verweildauer im Gewebe durch Fehlen an Fermenten erklärt worden, die in der Lage sind, die pathologisch veränderten Eiweißstrukturen abzubauen. Wieso es aber im Tierversuch, bei hypothetisch in ihrer Struktur und Qualität unveränderten Plasmaproteinen, ebenso zu einer langen Verweildauer ohne Zeichen eines Abtransports kommt, ist ungeklärt. Möglicherweise wäre das durch eine ebenfalls primäre Schädigung des neuroektodermalen Parenchyms durch die Röntgenstrahlen zu erklären, wodurch dieses seine Abbaufunktion eingebüßt hat. Hier ist auch DIHLMANN's (1960) Standpunkt zu erwähnen, der das Verweilen der plasmatischen Massen im Hirngewebe durch das Fehlen eines von den Blutgefäßen unabhängigen Lymphsystems im cerebralen Parenchym erklärt. In ande-

ren Organen geschieht die Eiweißrückresorption an erster Stelle durch das Lymphsystem.

Dies sei nur ein hypothetischer Erklärungsversuch, um die in den bisherigen Untersuchungen unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf den Amyloidcharakter der Ablagerungen beim Röntgenspätschaden zu deuten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die unterschiedlichen Ansichten zu überbrücken und um den Wirkungsmechanismus zur Entstehung des Röntgenspätschadens aufzudecken.

D. Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von Röntgenspätschäden am menschlichen Gehirn berichtet. Nach Darstellung des Krankheitsverlaufes folgt die Beschreibung des makroskopischen und mikroskopischen Sektionsbefundes sowie des färbereisch-histochemischen Verhaltens der Veränderungen.

Anschließend werden die verschiedenen Ansichten zur Pathogenese des von SCHOLZ (1933) erstmals systematisch beschriebenen Röntgenspätschadens diskutiert.

In unserem Fall zeigten die typischen, beim Röntgenspätschaden beschriebenen Ablagerungen in Gefäßwand und im freien Hirngewebe positive Amyloidreaktionen und erwiesen sich histochemisch als ein Kohlehydrat-Proteinkomplex. Da auch andere Autoren über positive Amyloidreaktionen berichten, erörtern wir die bis jetzt kaum diskutierte Bedeutung dieses Befundes im Rahmen des Röntgenspätschadens.

Es wird hypothetisch angedeutet, daß Amyloidreaktionen nur in Anwesenheit einer durch eine Grundkrankheit hervorgerufenen Dysproteinämie positiv ausfallen.

E. Literaturverzeichnis

1. APITZ, K. Die Paraproteinosen. Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmacytomen. Virchows Arch. path. Anat. 306, 631, 1940.
2. BALLI, R. Röntgenstrahlen und Rete neurofibrillare endocellulare bei erwachsenen Säugetieren. Strahlentherapie 6, 443, 1915.
3. BEAUJARD, E. et J. LHERMITTE: La radiothérapie de la syringomyélie. Sem. méd., Paris 17, 193, 1907.
4. BEHREND, C.M. u. B. OSTERTAG: Die Entwicklung der diagnostischen Hirnpunktion. Dtsch. med. Wschr. 1949, 1106.
5. BENGEDER, H.D. Grundlagen der biologischen Strahlenwirkung und Strahlenschäden. In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Bd. 42, S.1, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1962.
6. BERING jr. A.E., O.T. BAILEY, F.D. FOWLER, P.H. DILLHARD and F.D. INGRAHAM: Effect of gamma radiation on the central nervous system. II. Effects of localized irradiation from tantalum 182 implants. Amer. J. Roentgenol. 74, 686, 1955.
7. BRANDENBURG, W. u. H.J. MAURER: Zur Entstehung der Hirnwebsschädigung durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 95, 432, 1954.

8. BRUNNER, H. Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Gehirn. Arch. f. klin. Chir. 114, 332, 1920.
9. CERVÓS-NAVARRO, J. Elektronenmikroskopische Befunde an den Capillaren des Kaninchengehirns nach der Einwirkung ionisierender Strahlen. Arch. f. Psychiatr. u. Zschr. f. d. ges. Neurol. 205, 204, 1964.
10. CERVÓS-NAVARRO, J. Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 186, 209, 1964.
11. CLEMENTE, C.D., and E.A. HOLST: Pathological changes in neurons, neuroglia, and blood-brain barrier induced by x-irradiation of heads of monkeys. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiatr. 71, 66, 1954.
12. DAVIDOFF, L.M., C.G. DYKE, E.A. ELSBERG, and I.M. TARLOV: Effects of radiation applied directly to the brain and spinal cord. Radiology 31, 451, 1938.
13. DEMEL, R. Tierversuche mit Röntgenbestrahlung des Cerebrum. Strahlentherapie 22, 333, 1926.
14. DIHLMANN, W. Zur Morphologie, Theorie und Problematik der Strahlenschäden im Zentralnervensystem. Strahlentherapie 112, 489, 1960.
15. DUGGER, G.S., I.G. STRATFORD, and I. BONCHARD: Necrosis of the brain following roentgen-radiation. Amer. J. Roentgenol. 72, 953, 1954.

16. EICKE, W.J. Bindegewebige Substitution eines Oligodendroglioms nach Röntgenbestrahlung. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 169, 273, 1952.
17. ELLINGER, F. Roentgen-pigmentation in the goldfish. Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 45, 148, 1940.
18. FISCHER, A.W., H. HOLFELDER: Lokales Amyloid im Gehirn. Eine Spätfolge von Röntgenbestrahlung. Dtsch. Zschr. Chir. 227, 475, 1930.
19. HAGEN, U. Neuere Ergebnisse über die Biochemie der Strahlenwirkung. Fortschr. Röntgenstr. 84, 767, 1956.
20. HAGEN, U. Neuere Ergebnisse über die Biochemie der Strahlenwirkung. II. Fortschr. Röntgenstr. 86, 669, 1957.
21. HAGEN, U. Neuere Ergebnisse in der Biochemie der Strahlenwirkung III. Fortschr. Röntgenstr. 87, 789, 1957.
22. HAGER, H., A. BREIT u. W. HIRSCHBERGER: Elektronenmikroskopische Befunde bei experimenteller Schädigung des zentralen Nervensystems von Säugetieren durch Röntgenstrahlen. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung Bd. II, Hrsg. H. Meyer und U.I. Becker, München und Berlin 1960.
23. HAGER, H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. Acta neuropath. (Berl.) 1, 9, 1961.

24. HEINECKE, H. Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf innere Organe. Münch. med. Wschr. 1904, 785.
25. HEINZLER, F., L. GERHARD und V. HENSELL: Strahlenschäden des Gehirns. Geometrische Dosisverteilung und Verteilungsmuster der histologischen Veränderungen. 13. Tagung der Vereinigung Deutscher Neuropathologen und Neuroanatomen e.V. 12.-14.10.1967. Ref. Zbl. ges. Neurol. 192, 114, 1968.
26. JELLINGER, K. und W. STURM: Strahlenspätchäden des menschlichen Rückenmarks. 13. Tagung der Vereinigung Deutscher Neuropathologen und Neuroanatomen e.V. 12.-14.10.1967. Ref. Zbl. ges. Neurol. 192, 114, 1968.
27. KAHR, H. Zur Kenntnis des anatomischen Bildes und des Entstehungsmechanismus der Strahlenenzephalopathie. Radiol. Austriaca. 9, 159, 1957.
28. KALBFLEISCH, H. Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver Röntgenbestrahlung des Kopfes. Strahlentherapie 76, 584, 1946.
29. KINDT, P.H. Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 191, 55, 1953.
30. LAMPERT, P., M.I. TOM, and W.D. RIDER: Disseminated demyelination of the brain following Co⁶⁰ (gamma) radiation. A.M.A. Arch. Path. 68, 322, 1959.
31. LETTERER, E. und G. SCHNEIDER: Die Bedeutung des Bluteiweißbildes bei der Amyloidkrankheit. Plasma 1, 263, 1953.

32. LÖWENBERG-SCHARENBERG, K., and R.C. BASSET: Amyloid degeneration of human brain following x-ray therapy. J. Neuropath. exper. Neurol. 2, 93, 1950.
33. LÜTHY, F. Röntgenbestrahlungsschaden am menschlichen Großhirn. III. Congr. Internat. Neuropath. Brüssel 1957. Rapport et Discussions p. 249.
34. LYMAN, R.S., P.S. KUFALOV und W. SCHOLZ: Effect of roentgen rays on the central nervous system. Results of large doses on the brain of adult dogs. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago) 29, 56, 1933.
35. MAASS, H. und H.A. KÜNKEL und G. SCHUBERT: Versuche zur Deutung der strahleninduzierten Glykolysehemmung in Yoshida-Ascites-Tumorzellen. Zschr. Naturforsch. 13 b, 735, 1958.
36. MARBURG, M.D., M.D. REZEK, and R.M. FLEMING: Changes after treatment of an unprotected brain with large doses of roentgen-radiation. Amer. J. Roentgenol. 53, 171, 1945.
37. MARKIEWICZ, T. Über Spätschädigungen des Gehirns durch Röntgenstrahlen. Zschr. ges. Neurol. Psychiatr. 152, 548, 1935.
38. MOGILNITZKY, B.N., and PODLJASCHUK, L.D.: Zur Frage über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das zentrale Nervensystem. Fortschr. Röntgenstr. 40, 1096, 1929.
39. MOGILNITZKY, B.N., and L.D. PODLJASCHUK: Röntgenstrahlen und sogenannte "hämato-enzephalische Barriere". Fortschr. Röntgenstr. 41, 66, 1930.

40. O'CONNELL, J.E.A., and A. BRUNSCHWIG: Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with especial reference to the effects of irradiation upon the surrounding brain. *Brain* 60, 230, 1937.
41. PEARSE, A.G.E. Histochemistry, London 1960.
42. PENNYBAKER, J., and D.S. RUSSEL: Necrosis of the brain due to radiation therapy. *J. Neurol. Psychiatr.* 11, 183, 1948.
43. PETERS, G. Paraproteinosen und Zentralnervensystem. *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 161, 359, 1949.
44. PETERS, G. Stoffwechselstörungen und Zentralnervensystem. *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 169, 446, 1953.
45. PETERS, G. Die Störungen des Lipoid-, Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 13, Teil 2, Bandteil B, S. 1831, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1958.
46. RACHMANOW, A. Zur Frage über die Wirkung der Roentgenstrahlen auf das Zentralnervensystem. *Strahlentherapie* 23, 318, 1926.
47. RICKER, G. Mesothorium und Gefäßnervensystem nach Beobachtungen am Kaninchenohr. *Strahlentherapie* 5, 679, 1915.
48. RODET et BERTIN-SANS: Troubles médullaires produit par les rayons de Roentgen. *Sem. méd.* 18:195, 1898; zit. n. SCHOLZ (1933).
49. RUDIS-JICINCKY, J. Experimental investigations with roentgen rays upon living tissue. *N.Y. med. J.* 76, 850, 1902.

50. RUSSEL, D.S., C.W. WILSON, and K. TANSLEY: Experimental radionecrosis of the brain in rabbits. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 12, 187, 1949.
51. SCHOLZ, W. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen. Zschr. ges. Neurol. Psychiatr. 150, 765, 1934.
52. SCHOLZ, W. Die morphologischen Veränderungen des Hirngewebes unter dem Einfluß von Röntgen- und Radiumstrahlen. Atti. I. Congr. Internat. Elettro-radio-biologia 2, 1051, 1934.
53. SCHOLZ, W. Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Röntgen- und Radiumstrahlen. Klin. Wschr. 14, 189, 1935.
54. SCHOLZ, W. und K. HSÜ: Late damage from roentgen irradiation of the human brain. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago), 40, 928, 1938.
55. SCHOLZ, W. La pathologie des radiations ioniques. Discussion des rapports sur le système nerveux central. III. Congr. Internat. Neuropath. Brüssel, 1957, Rapports et Discussions p. 272.
56. SCHOLZ, W., E.G. DUCHO und A. BREIT: Experimentelle Röntgen-spätschäden am Rückenmark der erwachsenen Kaninchen. Psychiatr. Neurol. jap. 61, 417, 1959.
57. SCHÜMMELFEDER, N. Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Bd. 42, S.34, Berlin-Göttingen, Heidelberg, Springer 1962.

58. SCHÜMMELFEDER, N. Beitrag zur Pathologie der Strahlenschädigung des Rückenmarks. Tag der Nord- u. Westdt. Pathologen, Wuppertal 23.-25.10.1959. Ref. Zbl. allg. Path. Anat. 100, 360, 1959.
59. SEBEK, A., R. RUBES und H. VENCLIK: Über Spätveränderungen am Rückenmark nach der wegen eines Larynxkarzinoms vorgenommenen Strahlentherapie. Strahlentherapie 108, 567, 1959.
60. TURNER, D.F.D., and T.J. GEORGE: Some experiments on the effects of x-rays in therapeutic doses on the growing brains of rabbits. Brit. med. J. 2, 524, 1910.
61. WACHOWSKI, T.J., and H. CHENAULT: Degenerative effects of large doses of roentgen rays on the human brain. Radiology 45, 227, 1945.
62. WALTER, R. Über Wachstumsschädigungen junger Tiere durch Röntgenstrahlen. Fortschr. Röntgenstr. 19, 123, 1912.
63. WUHRMANN, F. und C.H. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel, Benno Schwabe & Co. 1952.
64. ZEMAN, W. Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 182, 713, 1949.
65. ZEMAN, W. Veränderungen durch ionisierende Strahlen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 13, Teil 3, S. 340, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1955.

66. ZEMAN, W., and H.J. CURTIS: Observations on chemical and enzymatic changes in nerve cells irradiated with high energy deuteron microbeams. Internat. Symposium on the Response of the Nervous System to Ionizing Radiations, Chicago (USA) 7.-9.9.1960.
67. ZÜLCH, K.J. Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlenspätnekrose des Hirns. Dtsch. med. Wschr. 85, 293, 1960.

Lebenslauf

Am 4.8.1941 wurde ich in Berlin geboren. 1958 bestand ich an der Deutschen Schule in Madrid, Spanien, das spanische Abitur und ein Jahr später an derselben Schule das deutsche Abitur.

Im Wintersemester 1959 begann ich das Medizinstudium an der Universität Bonn und bestand 1965 ebenfalls in Bonn das medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalassistent arbeitete ich am Kreiskrankenhaus Starnberg, in der Privatklinik Dr. Wildgruber, Starnberg, und ab 1.3.1967 bis zum 31.7.1968 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München.

Am 31.12.1967 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Seit dem 1.9.1968 arbeite ich am Institute of Psychiatry, University of London, mit einem Jahresstipendium vom British Council.

